

Prise de position sur les biosimilaires

Résumé

Les médicaments *biotechnologiques*, appelés également *biomédicaments*, occupent une place importante dans le traitement de maladies comme le cancer, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète ou les maladies du sang. La fabrication des biomédicaments – très efficaces – est exigeante et complexe: même minimes, des changements dans le processus peuvent modifier l'efficacité et la sécurité de la préparation. C'est pour cette raison que Swissmedic impose des exigences élevées de qualité et de sécurité pour l'autorisation, ainsi qu'au niveau de la surveillance après la mise sur le marché.

Depuis quelques années, des produits d'imitation des biomédicaments originaux – les *biosimilaires* – sont autorisés après l'expiration du brevet. Ils se distinguent fondamentalement des produits d'imitation de produits originaux d'origine chimique (*génériques*).

Dans l'intérêt de la sécurité des patients, les exigences de Swissmedic en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité s'appliquent également aux biosimilaires. Les normes minimales pour leur autorisation et leur distribution doivent être continuellement adaptées en fonction des nouvelles découvertes scientifiques sans toutefois ériger de barrières administratives inutiles.

Interpharma et la vips s'engagent en faveur d'une concurrence loyale entre les biomédicaments sûrs, y compris des biosimilaires. Grâce à la concurrence qui s'installe après expiration du brevet, il est possible d'exploiter les potentiels d'efficacité existants tout en créant des incitations pour la recherche et le développement de biomédicaments nouveaux et existants dans de nouvelles indications.

Pour garantir la sécurité des patients, Interpharma et la vips défendent les positions suivantes en ce qui concerne les biomédicaments, y compris les biosimilaires:

- Evaluation et décision autonome de Swissmedic concernant l'autorisation
- Justification de la similitude en termes d'efficacité et de sécurité pour chaque indication
- Evaluation scientifique des extrapolations au cas par cas
- Garantie de l'identification univoque des originaux et des biosimilaires par des noms de marque propres à des fins de traçabilité
- Informations professionnelles transparentes et différenciées comme base pour la prescription
- Prescription de biomédicaments et de biosimilaires avec des noms de marque: les médecins sont les seuls responsables des prescriptions
- Exclusion de la substitution automatique
- Prise en compte, dans les conditions d'admission dans la liste des spécialités, de la position particulière des biosimilaires entre les produits originaux et les génériques

- Incitations à la recherche et au développement grâce à un allongement de l'exclusivité des données dans les nouvelles indications dans la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh)

Contexte

Ces dix dernières années, les biopharmaceutiques ont révolutionné les concepts de traitement pour les patients souffrant de maladies graves et souvent potentiellement mortelles. Le potentiel lié à la recherche et au développement de nouveaux biopharmaceutiques reste élevé. D'un autre côté, d'importants efforts sont déployés pour développer et commercialiser des produits d'imitation, appelés biosimilaires.

L'objectif de la présente prise de position est de présenter les conditions nécessaires à une gestion efficace et sûre des biosimilaires. Il ne s'agit pas ici de se prononcer pour ou contre les biosimilaires. Plusieurs membres de la vips, Association des entreprises pharmaceutiques en Suisse, et d'Interpharma, ainsi que les auteurs de cette prise de position sont actifs dans le développement et la commercialisation de biopharmaceutiques novateurs et brevetés, ainsi que de biosimilaires. Ils partagent le même but: garantir la sécurité des patients et leur assurer l'accès à des alternatives thérapeutiques de grande qualité et efficaces, ayant fait l'objet de recherches approfondies. A cet effet, il leur faut s'appuyer sur des exigences transparentes et scientifiquement fondées pour l'autorisation et la pharmacovigilance liées à tous les médicaments biologiques.

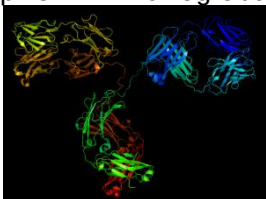
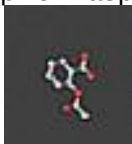
Les médecins et les pharmaciens ont besoin d'informations complètes et transparentes relatives aux données cliniques d'un médicament pour pouvoir prendre des décisions thérapeutiques avec leurs patients. Les exigences présentées dans cette prise de position concernant l'autorisation et la commercialisation de biosimilaires en Suisse tiennent compte de ce besoin. Par ailleurs, il faut continuer d'offrir des incitations en faveur de la recherche et développement de nouveaux biopharmaceutiques et encourager l'innovation.

Biomédicaments vs médicaments d'origine chimique

Les biomédicaments sont des substances fabriquées à l'aide de technologies de pointe et de processus complexes dans des cellules vivantes (p. ex. cellules de hamster, bactéries, levures, etc.). Citons à titre d'exemple les protéines qui stimulent l'hématopoïèse, l'insuline ou encore les anticorps, qui inhibent la croissance des cellules cancéreuses ou les réactions inflammatoires.

Comparés aux médicaments d'origine chimique classiques, les biomédicaments sont de grosses molécules extrêmement complexes, généralement des protéines.

Tableau: différences entre les biomédicaments et les médicaments d'origine chimique synthétique

Propriété	Principe actif biologique	Principe actif chimique synthétique
	Grand	Petit
Taille	p. ex. immunoglobuline G 	p. ex. aspirine 
Structure	Complexe à très complexe	Simple
Fabrication	Lignes uniques de cellules vivantes, impossibilité de garantir une copie identique avec une autre ligne de cellules; impossibilité d'exclure un certain degré de variabilité	Processus chimique prévisible lors duquel une copie identique peut être fabriquée
Caractérisation	Caractérisation précise impossible en raison d'un mélange de molécules «apparentées»	Caractérisation simple et complète

Depuis quelques années, des produits d'imitation – les biosimilaires – sont autorisés après l'expiration du brevet du biomédicament original.

Les produits d'imitation de médicaments d'origine chimique (génériques) et biologiques (biosimilaires) sont fondamentalement différents.

Processus de fabrication

Le processus de fabrication d'un principe actif biologique (biomédicaments et biosimilaires) définit en grande partie le médicament qui en résulte. Contrairement à la fabrication de produits chimiques, les processus reposent sur des cellules vivantes dont les fonctions varient inévitablement. Les changements dans le processus (p. ex. température, composition des milieux de culture, etc.) nécessitent un contrôle étroit afin que l'efficacité et la tolérance du médicament soient garanties malgré de minimes différences dans le produit.

Le fabricant d'un médicament original établit des analyses de données pour toutes les étapes de fabrication et pour les produits intermédiaires importants. Il connaît les protocoles, y compris les normes de référence, et a mis en place des contrôles en cours de processus. Souvent, les étapes spécifiques du processus et les méthodes correspondantes constituent une propriété intellectuelle précieuse ou sont soumises au secret industriel. Le fabricant de produits d'imitation n'a pas accès à ces données et doit donc trouver son propre procédé de développement et de fabrication; il doit en outre démontrer un profil de qualité très similaire («highly similar») à l'original grâce à des études comparatives analytiques complexes. Par ailleurs, en raison des divergences dans les processus de fabrication, la caractérisation analytique de l'original et du biosimilaire présente toujours des différences. Le produit d'imitation d'un biomédicament n'est par conséquent que similaire à l'original et jamais identique.

Biosimilaires contre génériques

Chaque biosimilaire représente de facto un nouveau produit biologique. Par conséquent, les instances chargées de l'autorisation imposent des exigences différentes pour prouver l'efficacité et la sécurité des génériques et des biosimilaires.

Pour l'autorisation des produits d'imitation d'origine chimique (génériques), il faut seulement recueillir des données sur la qualité et prouver la bioéquivalence par rapport au médicament original. Il n'est en revanche pas permis de procéder de la sorte pour les biosimilaires en raison de la complexité et du caractère critique de leur processus de fabrication. L'hétérogénéité des médicaments biotechnologiques ne permet pas de conclure que les propriétés cliniques entre les biosimilaires et les préparations originales sont identiques; cela est également valable lorsqu'ils ne présentent pas de différences manifestes dans les tests *in vitro*.

Des analyses comparatives doivent prouver que le biosimilaire ne se différencie pas fondamentalement de la préparation de référence dans ses propriétés physico-chimiques et biologiques. Pour montrer qu'un biosimilaire est similaire à la préparation originale sur le plan pharmaceutique et clinique, il convient de produire des résultats d'études cliniques en plus des données sur la qualité et sur la phase *préclinique*.

La similarité des propriétés cliniques du biosimilaire et de sa préparation de référence doit être attestée par des études comparatives de grande envergure en nombre suffisant qui analysent à la fois l'efficacité et la sécurité.

Pour enregistrer le profil de sécurité complet et l'*immunogénicité*, les biosimilaires, à l'instar de tous les biomédicaments, devraient être surveillés après leur autorisation au moyen d'études de *pharmacovigilance* et un plan de gestion des risques doit être élaboré.

Compte tenu des obligations strictes qui s'imposent pour prouver l'efficacité, la sécurité et la surveillance du marché, ainsi que de la complexité de la production, les biosimilaires occupent une position particulière entre les originaux et les génériques.

Exigences réglementaires posées aux biomédicaments

Les prescriptions sur le développement et l'autorisation de biosimilaires sont, dans l'UE, les plus développées au niveau mondial. La réglementation de l'UE relative aux biosimilaires est aujourd'hui considérée comme la référence pour les critères d'autorisation en Suisse. Elle vise à garantir la sécurité des patients et repose sur une approche scientifiquement fondée pour définir les exigences et les obligations spécifiques. Les mêmes conditions s'appliquent en Suisse et sont mises en œuvre par Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques.

Swissmedic définit les différentes catégories de médicaments biosimilaires dans son ordonnance administrative du 15 février 2008 intitulée «Instructions relatives à l'autorisation de médicaments biosimilaires»:

Biosimilaire: médicament biosimilaire, c.-à-d. médicament biologique qui présente une similarité suffisante avec un médicament biologique autorisé (préparation de référence) et qui se réfère à la documentation de ce dernier.

Préparation de référence: médicament biologique utilisé comme référence dans la documentation d'autorisation d'un médicament biosimilaire et dont la qualité, l'efficacité et la sécurité pharmaceutiques servent de points de comparaison.

Les directives en vigueur de l'EMA contiennent d'une part des concepts globaux relatifs à la qualité d'aspects non cliniques et cliniques, et d'autre part des exigences adaptées spécifiquement à certains (groupes de) produits.

Compte tenu des particularités de la production biotechnologique, les obligations pour prouver l'efficacité et la sécurité doivent être beaucoup plus strictes pour l'autorisation des biosimilaires que pour celle des génériques, tant au niveau européen qu'en Suisse.

Les différences fondamentales entre les produits d'imitation d'originaux d'origine chimique et d'originaux biotechnologiques ont également été prises en compte lors de la fixation des prix par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Les catégories définies par Swissmedic ont été incluses au 1^{er} mars 2013 dans les instructions concernant la liste des spécialités.

Position et recommandations d'Interpharma et de la vips

En principe, toutes les exigences réglementaires doivent être justifiées par une approche fondée scientifiquement. Ni les biomédicaments originaux, ni les biosimilaires ne devraient être favorisés ou défavorisés a priori. La sécurité des patients doit être la priorité et être garantie de manière égale pour tous les produits.

Recommandations relatives à l'environnement réglementaire

Evaluation et décision autonome de Swissmedic concernant l'autorisation

Swissmedic doit évaluer et décider, de manière autonome et indépendante, de l'autorisation de tous les biomédicaments, y compris les biosimilaires, sur la base d'une réglementation conforme aux directives européennes. Il en va de même pour les *extrapolations* de données à d'autres indications avec une attention particulière portée à la sécurité des patients. Swissmedic ne doit pas fournir de recommandations sur *l'interchangeabilité* des biosimilaires et de leurs originaux.

Justification de la similitude en termes d'efficacité et de sécurité pour chaque indication

En principe, la similitude en termes d'efficacité et de sécurité des biosimilaires par rapport à leur produit de référence doit être prouvée à l'aide de données détaillées sur la qualité. Des études cliniques et précliniques comparatives ciblées doivent analyser s'il existe ou non une différence notable dans le profil clinique du biosimilaire. Il faut ici porter une attention particulière à l'immunogénicité. La similitude doit être vérifiée individuellement pour toutes les indications à autoriser. Si aucune *étude clinique de phase III* n'est demandée pour certaines indications, il convient de le justifier scientifiquement.

Evaluation scientifique des extrapolations au cas par cas

Compte tenu de la complexité des biomédicaments, il se peut que l'efficacité et la sécurité d'un biosimilaire ne soit pas identique à celles du biomédicament d'origine pour toutes les indications. Par conséquent, une extrapolation automatique des données n'est en principe pas pertinente. Une extrapolation ne doit être possible que si elle est justifiée sur le plan scientifique et si le risque pour la sécurité des patients est acceptable. Pour les indications proposées, il convient de garantir la clarté scientifique, en particulier pour les facteurs ci-dessous, et de l'utiliser à des fins d'évaluation pour une décision d'autorisation:

- dans l'indication étudiée, le biosimilaire a le même mécanisme d'action que dans l'indication à extrapoler;
- la sensibilité et la pertinence des critères d'évaluation de l'étude choisis sont établies;
- la sensibilité de la population de l'étude est prise en compte.

Swissmedic devrait ainsi décider au cas par cas si l'extrapolation entre différentes indications est autorisée. Sa décision devrait reposer sur toutes les preuves présentées

issues d'études cliniques, précliniques et analytiques, et tenir compte, pour l'autorisation de l'extrapolation, du type de produit, du mécanisme d'action, du mode d'administration, de la population de l'étude et de la comparabilité des domaines d'application. Les extrapolations d'un traitement aigu ou palliatif à un traitement chronique ou curatif en particulier doivent être justifiées à l'aide de données cliniques en nombre suffisant.

Garantie de l'identification univoque des originaux et des biosimilaires par des noms de marque propres à des fins de traçabilité

Les profils de sécurité et d'efficacité des biosimilaires et de leurs originaux peuvent présenter des différences. Les originaux et les biosimilaires doivent donc être clairement différenciables par les noms de marque, afin que les effets indésirables puissent être enregistrés de manière précise pour chaque produit. Le système de pharmacovigilance des fournisseurs de médicaments biologiques, y compris les biosimilaires, doit donc s'assurer de la traçabilité («traceability») spécifique de chaque biosimilaire.

Afin de garantir la sécurité des patients, la surveillance du marché et la traçabilité, les biomédicaments originaux et les biosimilaires doivent être prescrits avec leurs noms de marque. Si l'ordonnance ne mentionne que le nom du principe actif (*International Nonproprietary Name, INN*), la traçabilité par rapport à un médicament spécifique, qui aurait pu déclencher un effet indésirable, n'est pas garantie. La «Good Pharmacovigilance Practice» recommande par conséquent que lors de signalements d'effets indésirables, le nom de la marque, la forme galénique, le numéro de lot et/ou le mode d'emploi soient également mentionnés. Les ordonnances doivent être documentées de manière précise pour chaque produit dans les dossiers des patients ainsi que dans les signalements d'effets indésirables.

Informations professionnelles transparentes et différenciées comme base pour la prescription

L'information professionnelle devrait indiquer qu'il s'agit d'un biosimilaire. Elle devrait également mentionner clairement les domaines d'application pour lesquels des études cliniques sont disponibles et les domaines d'application qui résultent éventuellement d'extrapolations justifiées. Par ailleurs, l'information professionnelle devrait préciser explicitement qu'une substitution de la préparation originale n'est pas recommandée, en particulier si elle n'est pas documentée par des données.

Recommandations pour l'utilisation pratique des biosimilaires dans la pratique clinique quotidienne

Prescription de biomédicaments et de biosimilaires avec des noms de marque: les médecins sont les seuls responsables des prescriptions

Le choix du traitement adapté au patient et un éventuel changement de produit relèvent de la seule responsabilité du médecin traitant, en accord avec le patient. Ces décisions devraient reposer sur l'évaluation clinique prenant en compte les données disponibles sur le produit et les besoins thérapeutiques, et en aucun cas sur les seuls aspects financiers.

La liberté de prescription incombe exclusivement au médecin: les directives relatives à la prescription de certains produits ou aux changements de produits de la part des organismes payeurs ne sont pas compatibles avec la sécurité des patients.

Afin de garantir la sécurité des patients, les biomédicaments et les biosimilaires doivent être prescrits avec leurs noms de marque et pas seulement avec le nom du principe actif (INN), et documentés dans le dossier du patient.

Exclusion de la substitution automatique

Pour éviter les changements de produits incontrôlés, il convient de proscrire la substitution automatique en pharmacie, dans l'intérêt de la sécurité des patients.

La substitution d'un biomédicament original par un biosimilaire ou d'un biosimilaire par un autre biosimilaire peut potentiellement être dangereuse pour le patient. Si ce changement concerne un anticorps en particulier, les patients devraient être étroitement surveillés et la substitution soigneusement documentée. Seuls les médecins doivent pouvoir décider d'un changement de produit en accord avec les patients.

Recommandations relatives à l'environnement légal

Les conditions d'admission dans la liste des spécialités tiennent compte de la position particulière qu'occupent les biosimilaires entre les produits originaux et les génériques

Il convient également de tenir compte des différences fondamentales entre les produits d'imitation d'originaux chimiques et d'originaux biotechnologiques dans les conditions d'admission dans la liste des spécialités, y compris pour la fixation des prix par l'OFSP. Compte tenu des obligations strictes qui s'imposent pour prouver l'efficacité, la sécurité et la surveillance du marché, ainsi que de la complexité de la production, les biosimilaires occupent une position particulière entre les originaux et les génériques. Les conditions d'admission valables pour les génériques et les règles tarifaires ne peuvent donc pas être appliquées aux biosimilaires. Les coûts élevés de recherche et développement, d'autorisation et de fabrication des préparations originales et des produits d'imitation biopharmaceutiques doivent être pris en compte de manière appropriée dans la fixation des prix.

Les dispositions relatives à l'écart de prix des biosimilaires en cas de nouvelle admission et après réexamen du prix du biomédicament original, définies dans la version du 1^{er} mars 2013 des instructions de l'OFSP, tiennent compte de la position particulière des biosimilaires : le prix d'un biosimilaire doit être inférieur d'au moins 25% à celui de son produit de référence à chaque nouvelle admission et d'au moins 10% après chaque réexamen du prix du produit de référence tous les trois ans.

Les demandes d'admission de biosimilaires dans la liste des spécialités devraient comme auparavant être soumises à la Commission fédérale des médicaments (CFM) pour évaluation. Les éventuelles restrictions concernant le remboursement, p. ex. la demande de prise en charge par les assureurs-maladie, devraient s'appliquer de la même manière pour les originaux et les biosimilaires afin de garantir une concurrence à armes égales.

Pour les biosimilaires, les mêmes prescriptions et directives que pour les produits originaux doivent s'appliquer pour la commercialisation, conformément au Code pharmaceutique suisse.

Incitations à la recherche et au développement de nouvelles indications grâce à un allongement de l'exclusivité des données dans la loi sur les produits thérapeutiques (LPT_h)

Conformément au plan directeur visant à renforcer la recherche et l'industrie pharmaceutique en Suisse exigé par le Parlement, il convient d'accroître les incitations à la recherche dans le domaine de la propriété intellectuelle. L'art. 1 ayant trait au but de la loi sur les produits thérapeutiques mentionne également ce point. Il souligne la mission de réglementation sanitaire du contrôle des produits thérapeutiques et précise également que la loi vise à créer des conditions favorables à la recherche et au développement dans le domaine pharmaceutique en Suisse.

La révision de l'art. 11b LPT_h prévoit (désormais) une période d'exclusivité des données de dix ans si, pour un médicament dont le principe actif a déjà été autorisé, des données reposant sur les résultats d'études précliniques et cliniques significatives sont déposées pour une nouvelle indication.

En rallongeant la période d'exclusivité des données, la Suisse donne un signal fort et incite au renforcement de la recherche clinique en Suisse.

En outre, les définitions associées aux biosimilaires et à leurs produits de référence devraient être ancrées au niveau de la loi. A cet effet, les définitions généralement reconnues figurant dans les instructions de Swissmedic, qui ont également été reprises par l'OFSP dans les instructions concernant la liste des spécialités, doivent être transférées dans la LPT_h dans le cadre de sa révision.

Glossaire

Interchangeabilité	Capacité à être remplacé, voir aussi: substitution
Biomédicaments	Egalement appelés biopharmaceutiques. Médicaments fabriqués à l'aide de procédés biotechnologiques dans des cellules vivantes (p. ex. cellules de hamster, bactéries, etc.).
Biosimilaires	Produits d'imitation contrôlés et autorisés de biomédicaments qui, contrairement aux génériques fabriqués de manière synthétique, peuvent présenter des différences importantes par rapport aux préparations originales et ne sont donc que similaires à ces dernières.
Biotechnologie	Abréviation: biotech. Science qui utilise des systèmes biotechnologiques et des organismes vivants, ainsi que leurs métabolites.
Etudes de phase III	Etudes cliniques lors desquelles le médicament est testé sur un grand groupe de patients afin de déterminer si l'efficacité et la sécurité du médicament en question peuvent également être démontrées chez un grand nombre de patients différents («Proof of Concept of Clinical Efficacy and Safety»).
Extrapolation	Détermination d'un comportement en dehors du domaine ayant fait l'objet d'études. Extrapolation à des indications: lorsqu'une efficacité clinique suffisante dans une indication a pu être démontrée et que l'on est en présence du même mécanisme d'action, un biosimilaire a également besoin d'une autorisation pour les autres indications pour lesquelles le médicament original est autorisé.
Génériques	Produits d'imitation chimiques synthétiques (copies avec le même principe actif) d'un médicament.
Immunogénicité	Capacité d'une substance à induire une réponse immunitaire dans le corps humain ou animal. Les réponses immunitaires indésirables comprennent notamment les réactions allergiques (p. ex. choc anaphylactique) et les réactions auto-immunes.
INN	International Nonproprietary Name, également appelé nom générique. Il standardise l'identification des substances et des principes actifs pharmaceutiques. Chaque INN est un nom unique reconnu au niveau mondial qui est attribué par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).
Nom de marque	Egalement appelé nom commercial. Tous les médicaments autorisés portent un nom commercial. Outre le nom commercial, le dosage et la forme galénique doivent figurer sur l'emballage et la notice. Les noms commerciaux ou les parties de nom peuvent être protégés en tant que marque verbale à l'aide du symbole ®. Ils peuvent avoir une dénomination différente selon les pays.
Pharmacovigilance	Surveillance continue et systématique de la sécurité d'un médicament à partir de son autorisation de mise sur le marché qui vise à détecter, évaluer et comprendre les effets indésirables afin de pouvoir prendre les mesures qui s'imposent.
Préclinique	Phase lors de laquelle les études ne sont pas (encore) réalisées sur l'homme, mais sur des cellules (<i>in vitro</i>) ou sur des animaux (<i>in vivo</i>).
Préparation de référence	Médicament biologique dont le dossier d'autorisation suisse est utilisé comme référence dans la documentation d'autorisation d'un médicament biosimilaire pour pouvoir comparer sa qualité, son efficacité et sa sécurité pharmaceutiques.
Substitution	Remplacement d'un médicament par un autre. Par exemple, le médicament original est remplacé par son produit d'imitation (biosimilaire ou générique). On parle de substitution automatique lorsque le remplacement est effectué par le pharmacien sans que le médecin traitant en soit informé.